

불안장애의 약물요법

항우울제 및 benzodiazepine을 중심으로

저자 **송영천**
삼육대학교 약학과 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

불안장애는 지역사회에서 매우 흔하게 볼 수 있는 질환중의 하나로서 National Comorbidity Survey Revised (NCS-R)의 최근 보고에 따르면 18세 이상 성인의 범불안장애(GAD: Generalized anxiety disorder)가 5.7%인 것으로 평가되었으며 공황장애(PD: Panic disorder)는 약간 낮아 일생 유병률이 4.7%로 평가 되었다. 대부분의 연구에서는 남성보다는 여성이, 젊은 사람들 보다는 나이가 들수록 상대적으로 더 높은 것으로 보고되었다. 불안장애의 유병률은 청년기(18~29세)의 연령대 보다 높은 연령대(30~44세, 45~59세)로 갈수록 증가한다. 이번 호에서는 불안장애 중 범불안장애를 중심으로 그 약물치료에 대해서 특히 항우울제와 benzodiazepine을 중심으로 다루어 보고자 한다.

키워드

불안장애, 범불안장애, 항우울제, benzodiazepine

1. 병인

불안장애의 시작과 발현은 유전적요인과 심리사회적인 요인이 함께 역할을 한다. 그러나 사실상 일부 연구자들은 스트레스성 생활 사건들이 불안장애 특히 범불안장애와 공황장애의 시작에 중요한 역할을 한다고 믿고 있다. 실제 한 가지 이상의 부정적인 생활 사건을 경험하고 있는 사람들이 범불안장애나 공황장애가 3배 정도 증가하는 것으로 보고되었다.

시상(thalamus)과 소뇌 편도체(amygdala)는 정상적인 공포반응(fear response)의 발생에 중요하며 대부분의 불안장애에 있어서 중추적 역할을 한다. 불안은 공포반응 체계가 부적응 행위나 정신적 고통을 유발 할 때 불안장애가 된다. 불안은 통상 불편함, 두려움, 불길한 전조 등과 같은 주관적인 느낌으로 정의 되는데 이러한 증상들은 정신적 상태 그 자체를 나타낼 수도 있고 내과 질환의 일부이거나 그 질환의 반응일 수도 있다.

2. 임상증상

전형적으로 성인 초기에 발병한다. 범불안장애가 공황장애 보다는 불안과 그 소멸이 더 서서히 나타난다. 적어도 지난 6개월 이상의 날 동안 다중 사건이나 활동에 대해 과도한 불안이나 혹은 걱정을 했고 다음 중 적어도 3가지를 가지고 있다.

- 안절부절 함

- 쉽게 피곤함
- 집중을 못 함
- 화를 잘 냄
- 근육의 긴장
- 불면증 혹은 만족스럽지 못한 수면

3. 감별질환 및 유발 약물

불안 증상을 야기 할 수 있는 질병 및 약물은 다음과 같다.

(1) 감별질환

- 정신질환: 감정 장애, 건강염려증, 인격 장애, 알코올 및 약물중독 또는 그 금단증상
- 신경계질환: 뇌졸중, 경련성질환, 치매, 편두통 등
- 심혈관계질환: 협심증, 부정맥, 울혈성심부전증, 심근경색 등
- 내분비 대사질환: 갑상선 기능 항진증, 갑상선 기능 저하증, 저혈당증, 쿠싱병, 에디슨병, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증
- 호흡기 질환: 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD¹⁾), 폐 색전증, 폐렴, 과호흡 증후군
- 기타: 빈혈, 전신성 홍반성 낭창 (SLE²⁾)

(2) 불안증상과 관련이 있는 약물들

- 항전간제: carbamazepine, ethosuximide
- 항우울제: bupropion, SSRI³⁾, SNRI⁴⁾, TCA⁵⁾
- 항고혈압제: felodipine
- 항균제: cephalosporin, ofloxacin, isoniazid
- 항파킨슨약물: levodopa
- 기관지확장제: albuterol, isoproterenol, theophylline
- 부신피질호르몬제: prednisone, methylprednisolone
- 충혈제거제: pseudoephedrine, phenylephrine
- 생약제제: 마황, 인삼, belladonna, St. John's wort
- NSAIDs: ibuprofen, indomethacin
- 흥분제: amphetamine, caffeine, cocaine, methylphenidate
- 갑상선호르몬: levothyroxine
- 독성: anticholinergic, antihistamine, digoxin
- 중추신경 억제제의 중단: alcohol, barbiturate, benzodiazepine

1) chronic obstructive pulmonary disease

2) systemic lupus erythematosus

3) selective serotonin reuptake inhibitor

4) serotonin norepinephrine reuptake inhibitor

5) tricyclic antidepressant

4. 범불안장애의 치료

범불안장애의 치료 목표는 불안증상의 중증도와 기간을 감소하고 전체적인 기능을 회복하는데 있으며 장기 목표는 질병을 회복시키고 유지하는데 있다. 치료와 관련된 긍정적인 반응을 보인다면 범불안장애 및 그것과 공존하는 우울증을 가진 환자들은 최소한도의 우울증 증상을 가져야 한다.

(1) 일반적인 치료 원칙

범불안장애를 가진 환자들은 정신심리요법이나 약물요법 또는 모두를 사용해서 관리되어진다. 치료계획은 증상의 경중과 공존질환, 의학적 상태, 나이, 환자 선호도에 따라 개별화 되어져야 한다. 기능 손상을 가지고 있는 중증 환자들은 항불안 약물을 투여해야 한다.

(2) 비약물요법

비약물요법은 심리교육, 운동, 스트레스관리, 심리요법 등이 있다. 심리교육은 범불안장애에 관한 적절한 정보 및 그 관리에 대한 교육을 제공해야한다. 환자들은 카페인이나 비만치료제, 과음과 같은 흥분성약물을 피하도록 지시해야 한다. 정기적인 운동 역시 권장되며 인지행동요법(CBT)이 범불안장애 환자에게 가장 효과적인 심리치료이다. 왜곡된 사고와 기능장애 행동의 패턴을 인식하고 개조하는 것이 환자를 돕는 것이다.

(3) 약물요법

항우울제들은 비교적 견딜만한 부작용 프로파일을 가지고 있고, 의존성도 낮으며, 우울증, 공황, 강박장애(OCD: Obsessive Compulsive Disorder)와 사회불안장애(SAD: Social Anxiety Disorder) 등을 포함하는 흔한 공존 질환에 효과적이기 때문에 만성 범불안장애에 benzodiazepine 대신 사용된다. Benzodiazepine은 증상의 즉각적인 완화를 요할 때 불안증의 단기관리를 할 목적으로 사용된다. Benzodiazepine은 또한 범불안장애 악화기간 동안 간헐적으로 또는 보조적으로 사용하거나 우울증 치료 개시기에 수면장애를 위해서 권고되어진다. Buspirone과 pregabalin은 우울증이 없는 범불안장애를 위한 2차 약으로 사용된다. Hydroxyzine은 대부분 보조요법제로 사용하며 진정작용과 항콜린효과의 부작용이 있어 장기 요법으로 덜 바람직하다.

범불안장애 환자들은 증상의 해소를 위해 치료되어야 한다. 비록 적절한 약물요법의 기간에 대한 자료가 부족하기는 하지만 최근 지침들은 1년 동안의 지속적인 치료를 권장한다. 급성 반응 이후 항우울요법의 지속은 재발 위험성을 감소시킨다. 범불안장애의 약물요법의 알고리즘은 다음과 같다.

범불안장애의 약물요법의 알고리즘

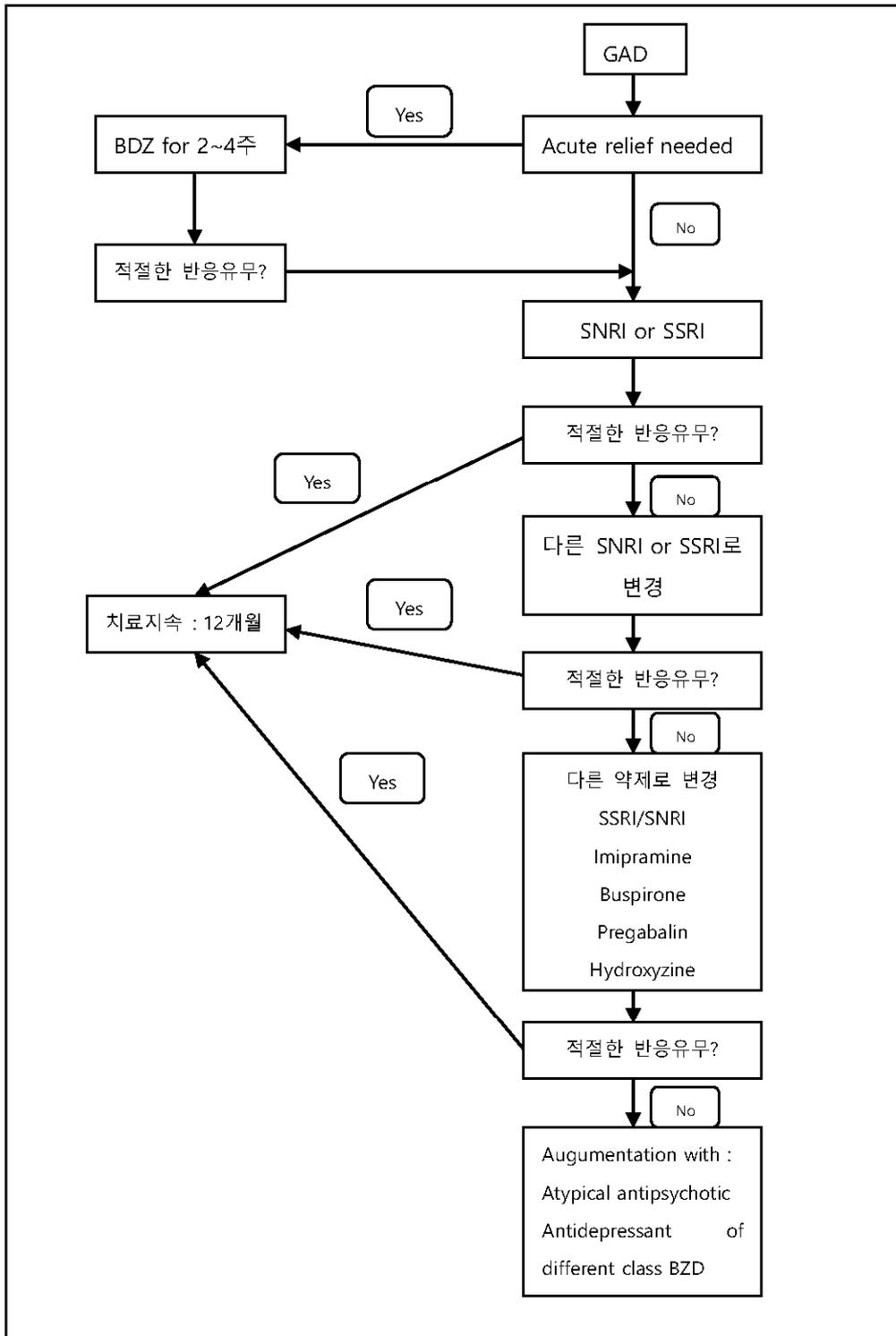


그림 범발흥분장애 알고리즘
 GAD : Generalized Anxiety Disorder BDZ : Benzodiazepine, SNRI : serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor, (Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach, 7edth ed. N.Y : McGraw-Hill)

① 항우울제

항우울제는 만성적인 범불안장애 관리의 1차 약제이다. 이들 약제들은 자율신경증상 신체증상(예 진전, 심박 증가, 발한)에 있어서 약간의 효과를 가지면서 불안의 정신적 증상(걱정, 우려) 경감한다. 모든 항우울제는 유사한 불안 경감효과를 나타내는 것으로 평가되었다. 항불안 효과의 개시는 2~4주 정도 후에 나타난다. SSRI 나 혹은 SNRI는 일반적으로 개선된 안전성과 내약성 때문에 imipramine과 같은 TCA보다 선호된다. 일반적으로 특정한 항우울제의 선택은 이전의 반응과 부작용 profile, 약물상호작용, 비용, 사용 가능성 등에 기초한다.

항우울제는 시냅스의 5-HT, norepinephrine, dopamine reuptake와 수용체 유도 신경신호 전달을 조절한다. 이러한 세포내의 변화들은 궁극적으로 스트레스 반응에 있어서 중요한 유전자 및 단백질 발현을 수정시킨다. 이러한 스트레스 적응경로의 활성화는 불안의 체성, 정신성 증상 모두를 개선한다고 생각 된다.

표 1. 범불안장애 치료에 사용되는 항우울제들

계열	성분명	상품명 (대표)	권장시작용량 (mg/d)	일일상용량 (mg/d)	부작용	참고
SSRI	citalopram		20	20~40	두통, 오심, 신경과민, 불면, 성기능장애	보통 오전 1일 1회 투여
	escitalopram	Lexapro	10	10~20		
	fluoxetine	Prozac	20	20~80		
	fluvoxamine	Luvox	50	100~300		
	paroxetine	Seroxat	20	20~50		
	paroxetine CR	Paxil CR	25	25~62.5		
	sertraline	Zoloft	50~100	50~200		
SNRI	venlafaxine XR	Effexor XR	75	75~300	오심, 어지러움, 두통, 불면,	하루 2~3회 투여
	duloxetine	Cymbalta	30	60~120		신경병증성 통증, 스트레스 실금 치료에 유용
TCA	imipramine		50~75	75~200	항콜린작용 (구갈, 빈맥, 변비, 요저류, 시력장애), 발한, 진전, 기립성 저혈압	보통 저녁 1일 1회 투여

② Benzodiazepine

범불안장애의 치료에 있어서 항우울제 치료를 개시하는 동안 부속치료로서 또는 수면 개선과 같은 단기 완화가 필요로 할 때 급성기 치료에 benzodiazepine이 추천된다. Benzodiazepine 치료는 범불안장애 환자의 65%~75%에서 치료 초기 2주내에 대부분의 유의한 개선이 일어난다. Benzodiazepine은 정신 증상보다는 불안의 신체증상을 감소시키는데 더 효과적이다. Benzodiazepine, 특히 단시간 제제에서의 주된 불이익은 우

울증 치료에 있어서 효과 부족과 의존성과 남용의 위험, 잠재적인 불안증상 반동이 있다. 이들 제제는 약물의 존성 환자들은 피해야 한다. Benzodiazepine은 GABA_A-수용체 복합체와 상호작용을 통해 억제성 신경전달 물질인 GABA의 전달을 촉진하는 것에 의해 그 효과를 나타낸다. 모든 benzodiazepine은 항불안작용을 가지고 있으나 최근에 시장에 판매된 13개 제제 중 단지 7개만이 불안장애 치료제로 FDA에서 승인되었다.(표 2.) 모든 benzodiazepine은 비교용량에서 동일한 편익을 보이는 것으로 기대되나 대체로 GABA_A-수용체 복합체에 대한 약동학적 성질과 역가는 각기 다르다. Benzodiazepine은 간의 cytochrome P-450 3A4의 산화와 포합에 의해 대사 된다. Lorazepam과 oxazepam은 간의 산화 작용을 우회하며 포합에 의해서만 대사되기 때문에 노화나 질병(알코올성 간경화, B형, C형 간염) 등으로 인해 2차적으로 간 기능이 저하된 환자들에게 선호된다. 많은 benzodiazepine은 장시간 작용 대사체로 대사되어 장기간 지속하는 불안작용을 제공한다. CYP450 효소나 포합작용을 억제하거나 유도하는 약물들은 약물 상호작용의 중요한 원천이다.

Benzodiazepine 요법과 관련된 가장 일상적인 부작용은 중추신경 억제효과(졸림, 진정, 정신운동 장애, 운동실조)와 기억력 저하, 선행건망증과 같은 인지 기능에 대한 영향이다. 선행건망증(anterograde amnesia)은 lorazepam이나 alprazolam과 같은 고 역가 benzodiazepine에서 발생 할 가능성이 높다. 일부 환자들은 또한 benzodiazepine 치료로 탈억제(disinhibition)가 되고 혼돈, 화냄, 공격성, 흥분을 경험하게 된다. 약물의 중단은 금단증상과 반동성 불안, 높은 재발율과 관련이 있다. 고용량 사용이나 장기간 사용은 금단증상의 중증도를 증가시키고 갑작스럽거나 급격한 중단후의 경련 위험성을 증가시킨다. Benzodiazepine 요법을 하는 환자들은 금단증상을 피하기 위해서 갑작스런 중단보다는 용량을 점감하는 방법을 선택해야 한다. 치료기간이 길어지면 점감기간도 길어져야 한다. 예를 들어 2~6개월에 걸쳐 benzodiazepine 치료를 한 환자는 2~8주는 점감해야 하지만 치료를 12개월 받은 환자는 2~4개월에 걸쳐 감량해야 한다. 감량의 일반적인 시도는 원래 용량의 절반이 될 때까지 매 5일~7일마다 25%씩 용량을 감량하고 그리고 나서 약을 중단 할 때 까지 매주 10~12%씩 감량한다. 환자들은 감량을 할 때까지 경증의 금단증상과 불편감을 경험할 수 있게 된다. 반동증상(증가된 강도로 원래 증상으로 돌아감)은 일시적이다. 환자들은 반동 불안이 증상의 악화로 해석하지 않도록 상담해주어야 한다. 불안의 재발과 악화는 benzodiazepine 치료 중단 환자의 50%정도에서 발생한다.

표 2. FDA에서 승인된 범불안장애 치료용 benzodiazepine

성분명	상품명 (대표)	제형	최고혈중농도 도달시간(hrs)	반감기 (hrs)	승인용량 (mg/d)	Equivalent dose(mg)
alprazolam	Xanax	0.25mg, 0.5mg	1~2	12~15	1~4	0.5
chlordiazepoxide	Librium/ Liberty	5mg, 10mg	1~4	5~30	25~100	10
clonazepam	Rivotril	0.5mg	1~4	18~50	1~4	0.25
clorazepate	Tranxene	5mg, 10mg	1~2		7.5~60	7.5
diazepam	Valium	2mg, 5mg	0.5~2	20~80	2~40	5
lorazepam	Ativan	0.5mg, 1mg	2~4	10~20	0.5~10	0.75~1
oxazepam	국내 미시판		2~4	5~15	30~120	15

③ 기타 치료제

위에서 언급된 항우울제와 benzodiazepine 약물 외 범불안장애 해소를 위해 사용되는 약물로 pregabalin, hydroxyzine, buspirone 등이 있다.

5. 복약정보 주의사항

불안증상의 개선과 직업, 사회, 대인관계 기능의 회복을 평가해야 한다. 효과적인 치료가 되었다면 환자는 불안이나 우울증상이 없거나 최소화 되어야 한다. 약물요법이 시작되는 동안 환자들은 내약성과 반응이 보장될 수 있도록 더 자주 평가해야 한다. 모니터링은 항우울제를 시작하는 소아, 청소년, 24세 이하 젊은이의 자살 생각과 행동을 포함해야 한다. 환자들은 감량을 할 때까지 경증의 금단증상과 불편감을 경험할 수 있게 된다. 반동증상(증가된 강도로 원래 증상으로 돌아감)은 일시적이다. 환자들은 반동 불안이 증상의 악화로 해석하지 않도록 상담해주어야 한다. 불안의 재발과 악화는 benzodiazepine 치료 중단 환자의 50%정도에서 발생한다.

약사 Point

- (1) 범불안장애 치료제로는 1차적으로 항우울제를 사용하며 benzodiazepine은 급격한 증상을 완화하는데 사용될 수 있다.
- (2) 항우울제로 2~4주 치료 후 또는 benzodiazepine 치료 2주 후 부분적인 반응을 보이는 환자는 용량을 증가한다.
- (3) 치료기간은 일부 환자들에게서는 1년까지 요구하기 때문에 치료기간을 개별화해야 한다.
- (4) 또한 불안장애는 약물요법과 함께 적절한 비약물요법을 함께 하여 궁극적으로 환자의 삶의 질을 개선해야 한다.

■ 참고문헌 ■

1. Joseph T Dipiro etc, 2014, Pharmacotherapy A Pathophysiologic approach 9thedMcGrawHill, 1084~1094
2. Marie A etc, 2013, Pharmacotherapy principles and Practice 3rdedMcGrawHill, 717~724
3. Longo etc, 2013, Harrison's 내과학 18thedMcGrawHill, 3471~3474
4. 한국임상약학회, 2014, 약물치료학 3rded, 1335~1339
5. 약학정보원 drug information <http://www.health.kr/>
6. Lexicomp drug information